

Implicació dels lncRNAs en l'Epigenètica

Pau Rodríguez Sodupe

pau.rodriquez.sodupe@gmail.com

Grau de Bioquímica – Universitat Autònoma de Barcelona – Juny 2015



Universitat
Autònoma
De Barcelona

Introducció

Què són els long non-coding RNAs?

- ✓ Els long non-coding RNAs (lncRNAs) són **RNAs no codificants** per proteïnes amb més de **200 nucleòtids**.
- ✓ Han adquirit molta importància durant els darrers anys degut a la seva implicació en la regulació de la cromatina.

Què és l'epigenètica?

- ✓ Representa un altre nivell d'informació a més de l'informació genètica, el qual és necessari per permetre la diferenciació i desenvolupament cel·lular.
- ✓ És el conjunt de processos que modifiquen l'activitat del DNA sense alterar la seva seqüència.

Influència dels lncRNAs en la regulació de l'expressió gènica

De les preguntes...

- ✓ Si els lncRNAs no són el producte del soroll transcripcional, quines són les seves funcions?
- ✓ D'on prové l'especificitat dels complexos epigenètics per les seves dianes? tenint en compte que:
 - a) molts complexos no tenen capacitat d'unió al DNA
 - b) els factors de transcripció tenen certa especificitat però no per una única diàna
 - c) les marques de la cromatina no solen oferir suficient especificitat

Sorgeix la proposta...

- ✓ Els lncRNAs s'encarreguen de dirigir els complexos epigenètics
- Degut a la seva llargada, mostren gran potencial d'especificitat per llocs concrets del genoma

Mecanismes d'actuació

- a) Guide
 - b) Scaffold
- a) Com a guies dels complexos epigenètics, localitzant-los en dianes concretes del genoma, per les quals presenten complementarietat (Fig. 1a)
 - b) Com a base d'unió ("scaffold") de diferents complexos proteics, per tal que aquests es trobin propers en l'espai i puguin interaccionar (Fig. 1b)

Com reconeixen els lncRNAs llocs específics del genoma?

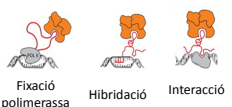


Figura 2 Mecanismes de reconeixement de llocs del genoma pels lncRNAs.

- a) fixació de la RNA polimerasa.
- b) hibridació
- c) interacció amb proteïnes d'unió al DNA.

Estudis recents suggereixen...

- ✓ Alguns lncRNAs busquen les dianes que han de regular aprofitant la disposició tridimensional del genoma, és a dir, **regulen les dianes properes al seu lloc de transcripció** [1].
- ✓ El lncRNA regularà les dianes properes, on la seva concentració sigui suficient (Fig. 3).

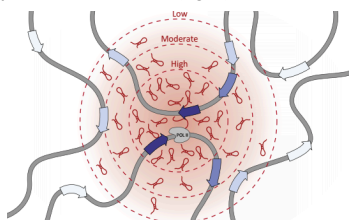


Figura 3 La concentració d'un lncRNA prop del seu lloc de transcripció va decreixent com més distància hi hagi respecte aquest lloc. Figura modificada de [2]

Conclusions

Estudis recents indiquen que els lncRNAs participen en:

la regulació de l'expressió gènica (activació i repressió)



en l'organització estructural de la cromatina

Gran implicació en l'epigenètica

Objectiu

L'objectiu d'aquest treball és presentar l'estat actual d'aquesta nova i creixent línia de recerca i acabar relacionant els diferents rols que s'estan assignant als lncRNAs amb la seva implicació en l'epigenètica.

Implicació del lncRNAs en l'organització estructural de la cromatina

- ✓ Identificació d'un **nou rol dels lncRNAs** com a encarregats de l'organització estructural del nucli.
- ✓ Diversos lncRNAs juguen un paper important **acomplexant DNA, RNA i proteïnes** amb la finalitat de definir certs aspectes tridimensionals de l'organització nuclear.

Els lncRNAs estableixen dominis nuclears a diferents nivells d'organització:

- ✓ **Cossos nuclears**
- ✓ **Dominis intracromosòmics**
- ✓ **Dominis intercromosòmics**
- ✓ **Interaccions amplificador-promotor**

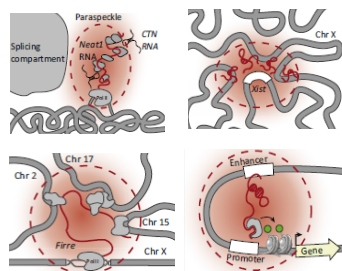


Figura 4 Els lncRNAs poden modular l'arquitectura nuclear mitjançant diversos nivells d'organització. Figura modificada de [2]

- a) Neat1 com a exemple de formació d'un cos nuclear amb el paraspeckle.
- b) Xist com a exemple de formació d'un domini regulador intracromosomà.
- c) Firre com a exemple de formació d'un domini regulador intercromosomà.
- d) lncRNAs induïts per andrògens o estrogens com exemple de formació d'una interacció entre un amplificador i un promotor.

Discussió

- ✓ Els dominis nuclears comparteixen proteïnes associades
- ✓ Hi ha DNA unit per la mateixa proteïna localitzat en diferents dominis nuclears

NOVES HIPÒTESIS (Fig. 5)

- a) Els lncRNAs **aporten especificitat** fent de "scaffold" de diferents combinacions proteïques (Fig. 5a)
- b) lncRNAs actuen com a **centres d'organització** per establir dominis nuclears específics per cada tipus cel·lular (Fig. 5b)

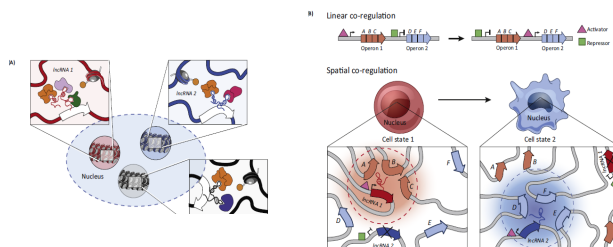


Figura 5 Hipòtesis de com els lncRNAs poden actuar per establir dominis específics i dinàmics. Figura modificada de [2]

- a) Dominis nuclears que comparteixen les mateixes proteïnes però que es localitzen en diferents regions nuclears. Els lncRNAs actuen com a "scaffolds" de diferents combinacions proteïques.
- b) En la co-regulació lineal, els operons poden regular sets de gens amb funcions compartides. En la co-regulació espacial, els lncRNAs podrien ser els responsables de la nucleació de dominis nuclears per co-localitzar sets de gens.

Referències

1. Jesse M. Engreitz, Amy Pandya-Jones, et. Al (2013) The Xist lncRNA Exploits Three-Dimensional Genome Architecture to Spread Across the X Chromosome. Science 341, 1237973.
2. Sofia Quinodoz and Mitchell Guttman (2014). Long noncoding RNAs: an emerging link between gene regulation and nuclear organization. Cell Biology Vol. 24, Issue 11:651-663
3. Nickerson, J.A. et al. (1989) Chromatin architecture and nuclear RNA. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86, 177-181
4. Li E (2002) Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development. Nat Rev Genet. Sep;3(9):662-73